

ENDOMETRIJSKI KARCINOM

Borut Kobal

UVOD

V zadnjih treh desetletjih se je število novih primerov endometrijskega karcinoma pri nas in drugod po svetu toliko zvečalo, da je danes ta rak najpogostejši malignom ženskih rodil. Domnevali so, da je bila večja uporaba zunanjih estrogenov eden od možnih vzrokov za porast te bolezni v 70. in zgodnjih 80. letih prejšnjega stoletja, vendar so ostali dejanski vzroki nepojasnjeni. Endometrijski karcinom je bolezen starejše populacije; ker se prebivalstvo stara, ga je vse več, s tem pa postaja pomemben problem zdravstvenega varstva žensk, tako z vidika preventive, zgodnjega odkrivanja in zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bila v obdobju 2000–2004 groba incidenčna stopnja endometrijskega karcinoma z 28 primeri na 100.000 prebivalk največja med rakavimi boleznimi rodil. V obdobju 1995–1999 je znašala 25,6/100.000, kar kaže, da je novih primerov te bolezni v populaciji slovenskih žensk vse več; po letu 2007 napovedujejo incidenčno stopnjo okrog 31/100.000 (1).

Povprečna starost žensk, ki zbolijo za endometrijskim karcinomom, je 50–59 let; 20–25 % jih zbolijo pred menopavzo in le 5 % pred 40. letom starosti. Poleg starosti so pomembnejši dokazani nevarnostni dejavniki za endometrijskega raka stanja, povezana s hiperestrogenizmom: debelost, zgodnja menarha – pozna menopavza, sindrom policističnih jajčnikov, neplodnost, hormonsko aktivni tumorji jajčnika in jetrne bolezni. Ženske s čezmerno telesno težo ogroža 2,5–4,5-krat bolj kot ženske s primerno telesno težo. V zvezi s tem je zanimiva ugotovitev, da so najbolj ogrožene ženske, pri katerih je maščobno tkivo zbrano v zgornjem delu telesa (2). Pri ženskah, ki niso rodile, je nevarnost bolezni 2-krat večja kot pri ženskah, ki so rodile enkrat.

Med nevarnostnimi dejavniki, ki niso povezani s hiperestrogenizmom, so sladkorna bolezen in hipertenzija ter družinska obremenitev. Sladkorna bolezen zveča nevarnost za 2,8-krat, hipertenzija, ki pogosto spremlja čezmerno telesno težo, pa ni neodvisen nevarnostni dejavnik.

Poseben dejavnik tveganja je nadomestno zdravljenje z neoponiranim estrogenom za blaženje vazomotoričnih in drugih simptomov pomenopavze.

Maligne spremembe v endometriju nastanejo prek več stopene hiperplazije, ki je neposredna posledica stimulacije z estrogeni. Progesteron in sintetični progestageni sekrecijsko preoblikujejo endometrij in delujejo zaščitno, s tem pa manjšajo siceršnje tveganje.

Podoben mehanizem delovanja v razvoju endometrijskega karcinoma pripisujejo tudi tamoksifenu, ki na endometrij deluje estrogensko stimulacijsko. Ocenjujejo, da letno zboli 16 od 10.000 uporabnic tamoksifena. Ker pa pri ženskah s karcinomom dojke zavira njegovo napredovanje in pomembno manjša možnost, da bi se jim ta rak ponovil, je tveganje endometrijskega karcinoma pri uporabnicah tamoksifena sprejemljivo (3).

Med nevarnostne dejavnike za raka endometrija sodi tudi podedovana okvara genov, ki se klinično pokaže s sindromom Lynch, oz. sindromom dednega nepolipoznega raka debelega črevesa. Primerov tega raka je 1–5 % vseh rakov debelega črevesa. Zboli kar 39–54 % nosilcev mutacije, verjetnost, da pa nosilka mutacije zboli še za rakom maternice, je 30–61-odstotna; pogosto je vrstni red obraten: rak endometrija vzbrsti prvi, kolorektalni rak pa celo nekaj let za njim (3).

Tipi endometrijskega karcinoma

Ker za endometrijskim karcinomom zbolijo tudi ženske, pri katerih ni najti povezave s hiperestrogenizmom, gre očitno za dva tipa endometrijskega karcinoma. Tip 1 je estrogensko odvisen, pojavlja se v perimenopavzi ali zgodnji menopavzi, nastane prek atipične hiperplazije, je dobro diferenciran z minimalno invazijo v miometrij, histološko prevladuje endometrioidni adenokarcinom s podvrstami in je povezan z dobro prognozo; je pogostejša oblika, vidna pri 75–80 % bolnic. Tip 2 je neodvisen od estrogenov, pojavlja se kasno po menopavzi, je večinoma slabše diferenciran, globina invazije v miometrij je večja, histološko prevladujejo prognostično slabše oblike karcinoma (papilarni serozni, mucinozni, svetlocelični, ploščatocelični, mešani in nediferencirani); metastaze in ponovitve bolezni so pogoste.

Preventiva pri endometrijskem karcinomu

Pred endometrijskim rakom ščitijo rodnostni dejavniki in ustrezne prehrabene navade, preventivno pa deluje tudi jemanje kombiniranih peroralnih hormonskih kontraceptivov; pri neprekinjenem 5-letnem jemanju zmanjšajo grožnjo tega raka za 54 %, pri neprekinjeni uporabi 12 let in več pa kar za 72 %. Zaščita deluje 10 let po nehanju jemanja. Podobne ugotovitve veljajo tudi za uporabnice gestagenske (tudi lokalne) hormonske kontracepcije (3). Podobno zaščitno deluje tudi kajenje, še posebej pri ženskah s čezmerno

telesno težo, vendar je to zaščitno delovanje zanemarljivo v primerjavi s številnimi škodljivostmi in tveganji kajenja (3).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Zgodnji znak endometrijskega karcinoma je nepravilna krvavitev iz maternice, v reprodukcijskem obdobju lahko zunajciklična ali pa drugačne jakosti in trajanja; spremlja jo lahko tudi bolečina. Po menopavzi pa je vsaka krvavitev iz rodil lahko znak maligne bolezni maternične votline, čeprav ima v resnici endometrijski karcinom le 10 % pomenopavznih žensk s tako krvavitvijo (tabela 1).

Tabela 1. Najpogostejši vzroki krvavitve iz maternice pri ženskah v pomenopavzi.

<i>Vzrok krvavitve</i>	<i>Frekvenca [%]</i>
Atrofija endometrija	60–80
Nadomestno hormonsko zdravljenje	15–25
Endometrijski polip	2–12
Hiperplazija endometrija	5–10
Karcinom endometrija	10

Standardni diagnostični postopek pri nepravilnih krvavitvah je frakcionirana kiretaža, ki je invaziven kirurški poseg. Za zmanjšanje invazivnosti nekateri priporočajo ambulantno biopsijo endometrija, ki je menda 90-odstotno zanesljiva (4, 5).

Transvaginalna ultrazvočna preiskava omogoča dobro morfološko oceno endometrija, meritev njegove debeline in do neke mere lahko odkrije tiste, ki potrebujejo invazivnejše diagnostične postopke. Izračunali so, da pri debelini endometrija pod 5 mm ni lažno negativnih rezultatov (6, 7), vendar so kasneje ugotovili, da pri histološko manj ugodnih tipih (papilarni serozni, svetlocelični) ta vrednost ni povsem zanesljiva (8). V nejasnih primerih (daljše vztrajanje simptomov, nejasna ultrazvočna ocena) lahko napravimo histeroskopijo, ki je danes ambulantni postopek, in ciljano biopsijo sprememb na endometriju.

Za razmejitev bolezni opravimo še ultrazvočno preiskavo trebušne votline in rentgenski pregled pljuč. Transvaginalni ultrazvočni pregled pomaga oceniti morebitno invazijo v miometrij.

Ob diagnozi je endometrijski karcinom največkrat omejen na maternico, klinično v I. stadiju. Širi se tako, da prodira v globino in širino lokalno, limfogeno in hematogeno, v odvisnosti od diferenciacije in histološkega tipa. Zaradi nesorazmerja med kliničnim in dejanskim stadijem bolezni je FIGO leta 1988 sprejel kirurškopatološko določanje stadija endometrijskega karcinoma (tabela 2). Ta klasifikacija FIGO upošteva dva najpomembnejša prognostična dejavnika: stopnjo diferenciacije in globino invazije v miometrij.

Tabela 2. Klasifikacija FIGO endometrijskega karcinoma.

Stadij I	malignom je omejen na telo maternice
Ia G1,2,3	tumor omejen na endometrij
Ib G1,2,3	tumor zajema manj kot ½ miometrija
Ic G1,2,3	tumor zajema več kot ½ miometrija
Stadij II	malignom zajema telo maternice in vrat
IIa G1,2,3	zajema cervikalne žleze
IIb G1,2,3	prodira v cervikalno stromo
Stadij III	tumor je razširjen zunaj maternice, a znotraj medenice in/ali retroperitonealno
IIIa G1,2,3	zajema serozo uterusa in/ali adneksa in/ali je pozitivna peritonealna citologija
IIIb G1,2,3	metastazira v nožnico
IIIc G1,2,3	metastaze v medeničnih in/ali paraaortnih bezgavkah
Stadij IV	oddaljeno metastaziranje
IVa 1,2,3	invazija v sluznico mehurja ali rektuma
IVb	oddaljene metastaze in/ali razširitev bolezni zunaj male medenice in/ali v ingvinalne bezgavke

PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI

Prognozo pri endometrijskem karcinomu določajo naslednji dejavniki:

- histološki tip
- stadij bolezni
- invazija v miometrij
- peritonealna citologija
- metastaziranje v bezgavke
- metastaziranje v adneksa.

Endometrioidni **histološki tip** adenokarcinoma se pojavlja pri 60–65 % bolnic in ima v odvisnosti od histološke diferenciranosti dobro prognozo. Redkejši histološki tipi so veliko bolj agresivni, med njimi velja še posebej omeniti serozni papilarni tip, ki je izredno agresiven, lahko oddaljeno metastazira brez invazije ali le z minimalno invazijo v miometrij.

Histološka diferenciranost je dolgo veljala za enega najpomembnejših prognostičnih dejavnikov, ker pomembno vpliva na preživetje (9). Ustrezno pa korelira tudi z ostalimi prognostičnimi dejavniki, saj se z manjšanjem diferenciranosti večja tudi verjetnost **invazije v miometrij**. Slednja je pomemben znak agresivnosti tumorja, posebej kadar sega manj kot 5 mm do seroze (10).

Maligne celice v peritonealni tekočini najdemo pri 11 % bolnic z endometrijskim karcinomom. Pomen pozitivnega citološkega izvida še ni povsem jasen, navedbe v literaturi si velikokrat nasprotujejo (10, 11), nedvomno pa je povezan s prodorom karcinoma iz maternične votline.

Endometrijski karcinom metastazira v medenične in paraaortne bezgavke, verjetnost metastaz pa je večja ob neugodnih prognostičnih faktorjih. Ocenjujejo, da ima 10 % bolnic v stadiju I metastaze v regionalnih bezgavkah (12). Nekateri so našli pozitivne bezgavke pri 1–2 % bolnic z začetnim endometrijskim karcinom (stadij Ia in Ib). Podobna ocena velja tudi za okultne metastaze na adneksih (3).

Na podlagi prognostičnih dejavnikov lahko bolnice z endometrijskim karcinomom razdelimo v manj ogroženo in bolj ogroženo skupino. V prvi (stadij Ia, Ib; dobra diferenciranost; invazija v miometrij, plitvejša od polovice) je nevarnost ponovitve bolezni manjša, preživetje pa boljše kot v drugi (stadij Ic; slaba diferenciranost; invazija, globlja od polovice; pozitivne bezgavke; stadij II+; adenoskvamozni; svetlocelični; serozni, papilarni tip).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje endometrijskega karcinoma izbiramo glede na stadij bolezni, histološki tip in diferenciranost tumorskih celic ter splošno bolnično stanje. Standardna je kirurška odstranitev maternice z adneksi, z odstranitvijo medeničnih bezgavk (pelvična limfadenektomija) in odvzemom vzorca za citološko analizo. Ocenjujemo, da kirurško zdravljenje lahko opravimo pri 80 % rakavih bolnic. Pelvična limfadenektomija mora biti popolna, če jo le dopuščajo bolnično splošno stanje in lokalne anatomske razmere. Čeprav se danes še vedno zastavlja vprašanje, ali je pri stadiju I endometrijskega karcinoma res treba odstraniti bezgavke, večina avtorjev ne dvomi, da jih je treba. Nekateri celo poročajo, da je odstranitev prizadetih bezgavk povezana z boljšim preživetjem.

V zadnjih letih se v kirurškem zdravljenju vse bolj uveljavlja kombinirani laparoskopsko-vaginalni pristop: v laparoskopskem delu ocenimo stanje v trebušni votlini, napravimo pelvično limfadenektomijo, sprostimo adneксе in podvežemo maternične žile; maternico odstranimo skozi nožnico. Kombinirani kirurški pristop pomembno zmanjša pooperacijsko obolevnost, še posebej pri bolnicah z zvečanim indeksom telesne mase, in omogoča hitrejši začetek dodatnega zdravljenja. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani s takim kirurškim pristopom zdravimo okrog 40 % bolnic z endometrijskim karcinomom. Po naših lastnih podatkih in tudi po oceni tujih kirurgov endoskopski kirurški pristop ne slabša preživetja, zagotavlja pa enako ali večje število odstranjenih bezgavk kot klasična odprta kirurgija (13–18).

Če je rak zajel maternični vrat (stadij II), pri neugodnih histoloških tipih karcinoma ali pri preraščanju tumorja skozi serozo praviloma napravimo razširjeno histerektomijo: odstranimo del materničnih vezi, preostali poseg pa je enak kot pri kirurškem zdravljenju karcinoma jajčnika.

Bolnice iz druge, bolj ogrožene skupine v Sloveniji dodatno zdravimo s pooperacijsko perkutano teleradioterapijo na linearnem pospeševalniku TD 45–54 Gy. V obsevalnem polju sta medenica in trebuh do ravni L5.

Po treh tujih randomiziranih prospektivnih študijah pooperacijsko obsevanje zmanjša lokalne ponovitve bolezni, na preživetje pa pomembneje ne vpliva.

Bolnice, ki jim splošno stanje ne dopušča operacije, zdravimo s kombinacijo teleradioterapije in brahiradioterapije.

Med preostalimi oblikami zdravljenja naj omenimo še možnost zdravljenja s progestageni, ki je uspešno pri tumorjih z estrogenskimi in progesteronskimi receptorji, in to pri bolnicah z boleznijo v napredovalem stadiju ali z oddaljeno ponovitvijo bolezni.

Za zdravljenje bolnic z metastatskim endometrijskim karcinomom ni standardne kemoterapije, lahko pa jim predlagamo, da se vključijo v klinične študije. Zaenkrat je uspešnost zdravljenja slaba (do 30-odstotna), saj so tudi ob dobrem odzivu obdobja remisije krajša od enega leta (3).

PREŽIVETJE IN PONOVIK BOLEZNI

Celokupno preživetje je 87-odstotno; pri manj ogroženih bolnicah je več kot 90-odstotno, pri huje ogroženih okrog 72-odstotno; pri bolnicah s ponovno boleznijo je manj kot 30-odstotno in še najboljše, 60-odstotno, pri lokalni ponovitvi v nožnici (3).

ZAKLJUČEK

Številna spoznanja o nevarnostnih in prognoističnih dejavnikih pri endometrijskem karcinomu omogočajo individualno obravnavo bolnic tako za preprečevanje bolezni kot za optimalno zdravljenje.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
2. Swanson CA, Potischman N, Willbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 321–7.
3. Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*, 7th ed. Mosby, 2007: 147–84.
4. Hofmeister FJ. Endometrial biopsy: Another look. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118 (6): 773–7.
5. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma in hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (1): 1–11.
6. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Royston P, Whitehead MI, Collins WPI. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (3): 253–9.
7. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (1): 47–52.
8. Weber AM, Belinsob JL, Bradley LD, Piedmonte MR. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4): 924–9.
9. Genest P, Drouin P, Gerig L, Girard A, Stewart D. Prognostic factors in early carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Oncol* 1987; 10 (1): 71–7.
10. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (1): 55–65.
11. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2 (5): 225–35.
12. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer. Clinical-pathologic findings in prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63 (6): 825–32.
13. Kobal B, Omahen, A, Ribič-Pucelj M, Cvjetičanin B, Barbič M, Tomažević T, et al. Laparoscopska histerektomija na Ginekološki kliniki v Ljubljani: Obdobje 1999–2003. *Endosc Rev* 2003; 8 (20–21): 113–20.
14. Fram KM. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12 (1): 57–61.
15. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Urbanek S, Pivovarnikova R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaec Oncol* 2002; 23 (4): 305–10.

16. Malur S, Possover S, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer – a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001; 80 (2): 239–44.
17. Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: Experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1998; 71 (1): 19–28.
18. Scribner DR, Walker JR, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: Is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001; 83 (3): 563–8.